

微粒子薬物キャリアを用いた腫瘍への薬物送達

著者	川野 久美
雑誌名	星薬科大学紀要
号	52
ページ	119-126
発行年	2010
URL	http://id.nii.ac.jp/1240/00000139/

微粒子薬物キャリアを用いた腫瘍への薬物送達

川 野 久 美

星薬科大学 医薬品化学研究所 創剤構築研究室

Nanocarrier systems for antitumor drug delivery

Kumi KAWANO

Fine Drug Targeting Research Laboratory, Institute of Medicinal Chemistry, Hoshi University

1. はじめに

日本人の死因の第1位は1981年以降がんであり、死亡者の約3人に1人ががんによって死亡している。がんの予防推進、早期発見や治療法の開発などが盛んに行われ、がんの治療成績は向上してきているものの、進行がんなどにおいては十分な結果は得られておらず、さらなる治療法の開発が望まれている。

がん治療は、主に外科的手術、放射線療法、化学療法を単独または組み合わせることにより行われている。がん化学療法に用いられる多くの抗がん薬は、薬効量と副作用量が非常に近接しているために、副作用を生じやすく、投与量が制限され十分な治療を行うことができない。そのため、抗がん薬を作用部位（腫瘍組織）に必要な量を必要な時間作用させることが可能な薬物送達システム(DDS)が必要とされており、がん薬物治療の最適化をめざしたDDS製剤の開発が盛んである。

腫瘍部位へ薬物を送達する手法としては、血中滞留性の薬物キャリアを用い、抗がん薬を受動的に腫瘍へ送達する方法（パッシブターゲティング）と、がん細胞に対する抗体や特異的受容体のリガンド等で薬物キャリアを修飾し、腫瘍に能動的に送達する方法（アクティブターゲティング）があげられる。これらの薬物キャリアは腫瘍に特徴的な血管構造により腫瘍集積性を示す。すなわち、腫瘍組織に新生する血管は血管壁の透過性が高く、また、リンパ管が未発達で欠如していることから、高分子などの排泄も抑制されており、薬物キャリアは腫瘍血管外に漏出しやすくその場に留まりやすい。これはEPR効果（enhanced permeability and retention effect）と呼ばれている^{1, 2)}。

腫瘍への薬物送達キャリアは活発に開発が行われており、既に製品が上市されている。腫瘍に特徴的な微小環境はEPR効果として薬物送達の手段を担う一方で、薬

物キャリアの腫瘍集積の妨げともなっており、腫瘍の血流などを改善して送達性を高める試みがなされている。本稿では、これらの点について本研究室で得られた知見を交えて紹介する。

2. EPR 効果について

まず、腫瘍薬物送達の原理であるEPR効果について概説する。EPR効果は、1986年に血漿タンパク質や血中に投与した高分子が腫瘍選択的に自然に集積する現象として報告された¹⁾。色素であるエバンスブルーを血中に投与すると、血中のアルブミンと結合し、見かけ上分子量約7万として挙動する。マウス移植腫瘍において、エバンスブルーによる染色は腫瘍選択的に観察され、正常な組織では染色は見られなかった。すなわちアルブミンのような高分子は、正常な血管から漏出することはないが、腫瘍の血管からは漏出し、腫瘍血管の透過性が亢進していることを示している。

EPR効果は分子量・粒子サイズ依存的に起こる現象であり、高分子のサイズとしては腎排泄を受けない40 k Da以上で、血中を長時間滞留することが必要とされる。通常、微粒子キャリアは生体内で異物として認識され、肝臓や脾臓といった細網内皮系（RES）によって捕獲されてしまうため、血中での滞留性を維持できない。そこで粒子径を小さくし（400 nm以下）、微粒子表面をポリエチレングリコール（PEG）のような親水性高分子で修飾することでRESによる捕獲を回避する。血中を長時間滞留することで腫瘍血管を通過する機会が増加し、集積性が増大する。また、集積した高分子や微粒子は腫瘍組織から消失する速度が遅いため、腫瘍への蓄積性を示す³⁾。これは、高分子等の排泄に関与するリンパ管の機能が腫瘍においては欠如しており、排泄されにくいと考えられている。

3. 抗がん薬送達に用いられる薬物キャリア

3.1 高分子

抗がん薬の腫瘍送達に用いられる代表的な薬物キャリアを図1に示した。薬物キャリアとして用いられる水溶性高分子としては、生体内に存在するアルブミン、抗体、トランスフェリン等のタンパク質、デキストラン、プルラン等の多糖などがあげられる。合成高分子では、乳酸、グリコール酸、アミノ酸などを原料とした高分子や、PEG、ポリ(2-ヒドロキシプロピル)メタクリルアミド(HPMA)などがある。これらの高分子に抗がん薬を化学結合して用いられている。スマンクス®(SMANCS)は、タンパク性抗がん薬ネオカルチノスタチン(NCS)に疎水性高分子のスチレン・マレイン酸交互共重合体(SMA)を化学結合したものであり、血中ではアルブミンに結合してEPR効果を示す。さらに、スマンクス®を油性造影剤のリピドールに溶解して肝動脈内に投与することで肝細胞がんにも顕著な奏効率を示し、日本発のDDSとして臨床で用いられている。

3.2 高分子ミセル

高分子ミセルは、疎水性鎖と親水性鎖が直列につながったブロック共重合体が会合してミセル構造を形成したものであり、粒子径10-100 nm程度の微粒子キャリアである。典型的な高分子ミセルは水中で疎水性相互作用によって会合し、疎水性薬物の封入に適している。また、静電的相互作用や水素結合により内核を形成する高分子を用いることで、親水性の薬物や遺伝子を封入することも可能となる。現在までに、ドキソルビシン、パクリタキセル、SN-38(イリノテカンの活性代謝物)、シスプラチンなどの抗がん薬を封入した高分子ミセルが開発され、現在臨床試験が行われている⁴⁾。

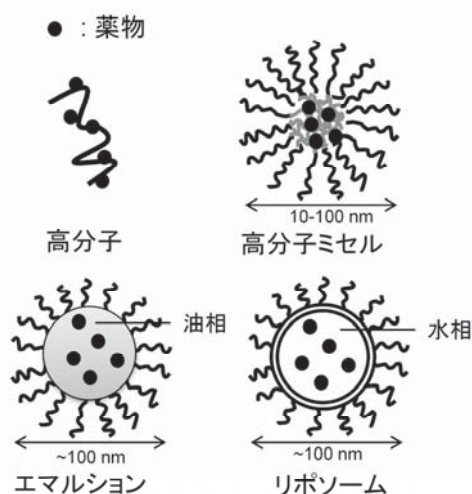


図1 抗がん薬送達に用いられる薬物キャリア

3.3 エマルション

エマルションは、植物油、トリグリセリド、脂溶性ビタミンといった油相成分を界面活性剤で乳化してできる微粒子である。リポソームとは異なり内水相は有さず、油相に溶解しやすい疎水性の高い薬物の封入に適している⁵⁾。ピンクリスチン⁶⁾やアクラシノマイシン⁷⁾などを封入したエマルションでは、血中滞留性の延長と抗腫瘍効果の増強が認められた。

3.4 リポソーム

リポソームはリン脂質を主成分とする小胞であり、生分解性で安全であることから薬物キャリアとして汎用されている。内水相に水溶性薬物を、脂質二重膜内に疎水性薬物を封入することが可能である。種々の表面修飾が容易であることから、ターゲット分子を導入したりリポソームが検討されている⁸⁾。抗がん薬ドキソルビシンを封入したリポソームであるDoxil®(欧州ではCaelyx®)は1995年に上市され、2007年より日本でも販売されるようになった。エイズ関連カポジ肉腫、再発卵巣癌に適応があり、他の腫瘍への適用拡大が検討されている。粒子表面をPEG鎖で修飾することで血中滞留性を得ることが可能となり、ドキソルビシンの血中半減期は50-80時間に延長し、血中濃度-時間曲線下面積(AUC)は約300倍増大した⁹⁾。その結果、腫瘍への集積が向上すると共に体内分布が変わり、ドキソルビシンの重篤な副作用である心毒性が軽減された。

4. 薬物キャリアによる腫瘍送達性向上

カンプトテシンを封入した高分子ミセルでは、その血中滞留性は内核を構成する疎水性鎖の構造が大きく影響する¹⁰⁾。親水性鎖としてPEGを、疎水性鎖に側鎖として種々の疎水性基を導入したブロック共重合体を用い(図2A)、カンプトテシン封入高分子ミセルの血中での安定性を評価したところ、いずれも平均粒子径200 nm以下の高分子ミセルが調製されたものの、アルキル基を導入するよりベンジル基を導入した方が血中の残存量が高かった。さらに、ベンジル基の導入率57-75%で高い血中濃度を示すことが明らかとなった(図2B)。カンプトテシンと構造的類似性を持つベンジル基の導入率を約70%前後にすることで、薬物と高分子との疎水的相互作用が高まり、内核へ安定に保持できると考えられる。これをマウス結腸がんcolon26皮下移植腫瘍に対して抗腫瘍効果を評価した(図2C)。難水溶性のカンプトテシンは界面活性剤を用いた溶液で投与するため、界面活性剤の有害作用により高用量では投与できず、十分な治療効果を得ることができない。一方、カンプトテシン封入高分子ミセルでは安全に高用量の投与が可能であり、体重減少等の副作用は認められず、単回投与により用量

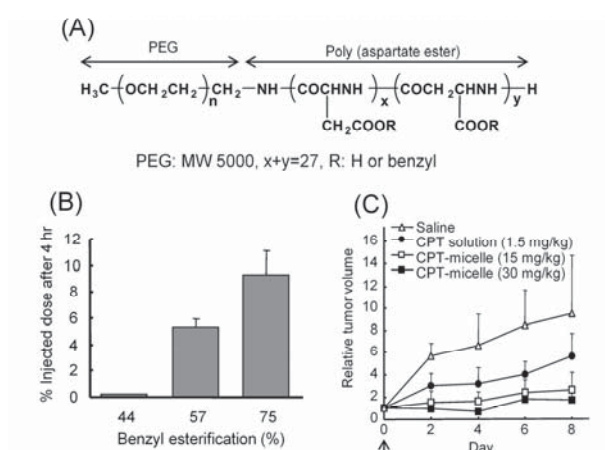


図2 カンプトテシン (CPT) を封入した高分子ミセルの構造式 (A)、血中滞留性に対するベンジル基導入率の影響 (B) および colon26 担がんマウスに対する抗腫瘍効果 (C)

依存的な抗腫瘍効果を示した。また、投与 24 時間後の高分子ミセルの腫瘍集積はカンプトテシン溶液の約 8 倍量であった¹¹⁾。

血中滞留性を改善して腫瘍集積性を高めたのち、より積極的にがん細胞に薬物を送達し選択的に殺細胞作用を発揮させるため、薬物キャリアに対して種々のリガンド修飾などが行われている。

肝臓の実質細胞にはガラクトース残基を認識するアシアロ糖タンパク受容体があり、高分子 HPMA にドキソルピシンを結合させた薬物キャリアは、ガラクトース修飾することで肝がんへの選択的薬物送達に用いられている¹²⁾。大豆由来ステロールグルコシドで修飾したリポソームは、生体に投与すると肝臓に集積する性質を有し、この取り込みには肝臓のアシアロ糖タンパク受容体の関与が示唆された¹³⁾。そこでピラルピシンを静電的に封入した肝ターゲティングリポソームを調製したところ、肝臓への薬物集積性が亢進し、M5076 転移肝がんモデルマウスにおいて延命効果を示した¹⁴⁾。

葉酸受容体は各種上皮がんを高発現しており、葉酸に対し高い親和性 ($K_d \sim 0.1$ nM) を有する¹⁵⁾。リガンドが受容体に結合した後、エンドサイトーシスによって細胞内に取り込まれることから、葉酸修飾はがん細胞内選択的薬物送達に有用である¹⁶⁾。葉酸はタンパク質のリガンドと異なり、低分子であるため抗原性が低く、また安価であるといった利点がある。リポソームやエマルションへの葉酸修飾は PEG 鎖の先端に葉酸を結合した葉酸 PEG 脂質を用いて行われている。葉酸受容体への結合には微粒子とリガンドの間に適度なスペーサーが必要であるとされており、PEG 分子量 2000 や 3400 よりも 5000 のスペーサー (図 3 A) の時に *in vitro* での細胞取り込みが最も高くなった^{8, 17)}。スペーサーが十分長いことで受容体への認識性が高まるためと考えられる。血

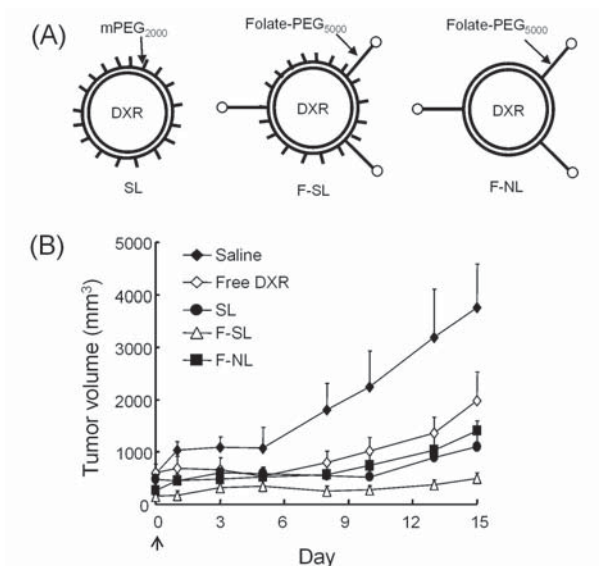


図3 葉酸修飾リポソームの模式図 (A) および M109 担がんマウスに対する葉酸修飾ドキソルピシン (DXR) 封入リポソームの抗腫瘍効果 (B)

中では葉酸修飾するとキャリアの滞留性は低下するため、腫瘍集積が低下する恐れがある。M109 肺がん細胞担がんマウスにおける抗腫瘍効果の評価では、血中滞留性を有する葉酸修飾 PEG リポソーム (F-SL) において葉酸修飾 PEG 未修飾リポソーム (F-NL) よりも高い抗腫瘍効果が認められた (図 3 B)。血中滞留性を維持し、がん細胞への選択的送達性を高めることで抗がん薬の治療効果を高めることが可能となる。

5. 腫瘍微小環境と薬物キャリアの腫瘍集積性

5.1 微粒子キャリアの集積性に関わる腫瘍微小環境

高分子・微粒子型薬物キャリアでは、腫瘍血流や間質といった微小環境の影響によって腫瘍送達性が制限されるため十分な薬物の効果を得られないことがある。以下に微粒子の集積性に関連する腫瘍微小環境の主な特徴を示す (図 4)。

5.1.1 腫瘍血管構造

腫瘍は、直径 2~3 mm より大きく増殖するためには、栄養と酸素の供給路として新しい血管の形成を必要とする¹⁸⁾。腫瘍に形成される新生血管は、正常な血管と比較して構造的および機能的に異なっており、内皮細胞は不整であり、血管透過性が高い。一般に、血管の分布は不均一であり、腫瘍の場所によって血管密度が異なる (図 4A)。正常血管では細動脈から毛細血管に移行するような規則性があるが、腫瘍血管ではそれが欠如しており、血管径は拡張している¹⁹⁾。

腫瘍血管形成は、がんの増殖に伴う低酸素状態によっ

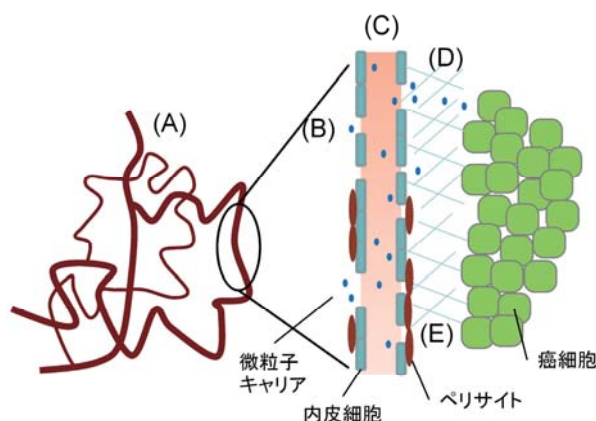


図4 微粒子キャリアの腫瘍送達に影響を与える腫瘍微小環境
A: 血管分布、血管密度 B: 血管壁の孔径
C: 血流の有無、血流量 D: 細胞外マトリクス
E: ペリサイト被覆

てがん細胞から分泌される血管新生因子によるものであり、主に血管内皮増殖因子 (VEGF) が関与する。薬物キャリアは不整な内皮細胞の間隙から腫瘍間質へ漏出するが (図 4B)、腫瘍内皮細胞間隙のカットオフ値は、約 200-800 nm と幅広く、腫瘍の種類や移植部位により異なることが知られている²⁰⁾。そのため、腫瘍血管の間隙より十分に小さいアルブミン (約 7 nm) などでは間隙の大きさによる腫瘍集積性への影響は少ないが、微粒子では粒子サイズをコントロールする必要がある²¹⁾。

5.1.2 腫瘍血流

腫瘍血流は薬物を送達する上で重要な因子の一つである。血流は、動脈と静脈の圧力差と血管抵抗、すなわち血液の粘性と血管構造 (長さや径) によって決定される。正常組織と比較して、腫瘍では腫瘍細胞や血管外に漏出した高分子によって粘度が高くなっていることや、血管径が大きく、血管が長いことから、腫瘍血管の抵抗は大きくなっている。このような血管の機能的・構造的欠陥のため、腫瘍血流速度は遅く、かつ不規則である (図 4C)。また血管径と血流に相関がなく、血流の方向性も変わりやすい²²⁾。すなわち腫瘍の血流は、時間的・空間的に不均一、不規則であり、薬物キャリアの送達性に影響を与える。

5.1.3 腫瘍間質

腫瘍組織は癌細胞のみならず、血管、線維芽細胞、免疫・炎症細胞等の細胞と種々の細胞外基質からなる腫瘍間質によって構成されている。細胞外基質としては、コラーゲンやエラスチンといった繊維性タンパク質や、ヒアルロン、プロテオグリカンのような多糖から構成される。また、腫瘍間質に多くの細胞外基質が産生される

と、数百 nm サイズの微粒子キャリアは物理的に分布しにくくなり、腫瘍細胞への到達が不十分となる (図 4D)。また、腫瘍血管の高い透過性により漏出した高分子の蓄積や、細胞外基質の産生などにより腫瘍間質圧は亢進し、薬物送達の妨げとなっている。

5.2 薬物キャリアの送達性を高める腫瘍微小環境の改善

以上のように微粒子や高分子は血流により腫瘍へ移行するため、血流の有無、血管密度により送達性が変わり、また、血管内皮細胞の間隙は血管外への漏出へ影響する。これらの腫瘍微小環境を改善して薬物キャリアを腫瘍に集積させる試みについて紹介する。

5.2.1 血流の改善

腫瘍血流を促進し集積性を高める方法として、昇圧化学療法が挙げられる。昇圧薬であるアンジオテンシン II を点滴静注することにより全身血圧を 100 mmHg から 150 mmHg に上げると、正常組織の血流を変えることなく、腫瘍血流を促進する²³⁾。正常組織では血圧に対して血流量を一定に保つ恒常性が働くが、腫瘍血管には内皮細胞を覆う平滑筋が少なく、アンジオテンシン II の受容体を欠くために、腫瘍血流を制御する機能に乏しい。そのため昇圧によって増加した血流に伴い腫瘍血管は拡張し、高分子の透過性が亢進する。昇圧状態でスマンクスやスマンクス/リピオドールなどを投与すると、EPR 効果による腫瘍への集積が増大し、より高い治療効果が得られる²⁴⁾。低分子薬物に対する昇圧の効果はあまりなく、低分子では腫瘍組織から拡散して消失してしまうためと考えられている。また、正常組織では血管収縮によりさらに血管内皮細胞の間隙が狭くなり、漏出性を抑制して副作用が軽減される。

また近年、ニトログリセリンによる高分子の腫瘍送達増強が報告された²⁵⁾。NO (一酸化窒素) は、ブラジキニン、プロスタグランジン等と同様に血管透過性の亢進に寄与して EPR 効果を促進する主要因子の一つである。ニトログリセリン投与により産生した NO の血管拡張作用により腫瘍血流が増大し、高分子薬物の腫瘍集積量が増大する。ニトログリセリンには、抗がん薬抵抗性の一因である低酸素状態を改善し、併用により抗がん薬の感受性を亢進させる作用も報告されている²⁶⁾。NO による EPR 効果増強は、腫瘍微小循環改善による新規治療法としての確立が期待される。

5.2.2 腫瘍間質圧の低下

薬物が血管壁を通して腫瘍へ移行する機序は、濃度差によって起こる拡散と、圧力差によって起こる対流とに大きく分けられる。低分子薬物は主に拡散で分布するの

に対し、高分子や微粒子の移行は対流によって起こるとされている。正常組織では血管から組織への圧力差があるが、腫瘍では間質圧が亢進しているために微小血管圧との差が少なく、血管から間質への物質の移行が妨げられている。そのため、微小血管圧を上げたり腫瘍間質圧を下げることによって圧力差を生じ薬物の透過性は亢進すると考えられる²⁷⁾。

腫瘍間質圧を下げる試みとしては、コラーゲンやヒアルロンタンなどの細胞外基質を酵素処理によって分解する方法があげられる。コラゲナーゼやヒアルロニダーゼといった分解酵素を投与すると、これらの細胞外基質が分解され、間質圧が低下する。その結果、高分子やドキシソルピシン封入リポソームの透過性が高まり、腫瘍の深部に多く集積する^{28, 29)}。

また、VEGF に対するモノクローナル抗体であるベバシズマブをはじめとする血管新生阻害薬を用いた治療では、単独での抗腫瘍効果はあまり認められず、併用した抗がん薬の効果を高めると報告されている³⁰⁾。これは、腫瘍において亢進している血管新生促進因子を血管新生阻害薬が抑制すると、血管新生のバランスが均衡し、腫瘍の血管構造が正常に近づくと考えられている¹⁹⁾。正常の血管に近い構造になることで血液循環が回復し、間質圧が低下する結果、低分子薬物の移行性が高まり治療効果が向上すると考えられている。

副腎腫瘍を発症する神経芽腫モデルの遺伝子改変マウスにおいて、ドキシソルピシン封入リポソームと上皮成長因子受容体 (EGFR) 阻害薬ゲフィチニブを併用して治療効果を評価した (図 5A)。副腎腫瘍において EGFR の過剰発現が認められたが、ゲフィチニブ単独では腫瘍の再増殖が顕著に認められ抗腫瘍効果は低かった。ドキシソルピシン封入リポソーム単独で 3 週間治療した結果に比べて、ゲフィチニブを併用すると 2 週間の治療で顕著な抗腫瘍効果を認めた。摘出直前に Hoechst33342 を静脈内投与して腫瘍血管を描出すると、ゲフィチニブ併用時では無処置に比べ血流のある血管の密度が増大し、それに伴い送達されたりポソームの分布も増加していることが確認された (図 5B)。これらの結果から、ゲフィチニブによる血液循環の増大が微粒子キャリアの送達性を高め、抗腫瘍効果を増大したと考えられる。血管新生阻害薬のように腫瘍血管に作用する薬物と薬物キャリアとの併用時では、薬物キャリアの腫瘍移行性が影響されるので詳細な検討が必要となるだろう。

5.2.3 血管透過性の上昇

腫瘍血管の機能や構造は腫瘍部位や腫瘍によって異なり、血管透過性の違いは微粒子キャリアの集積性と薬効発現に大きく影響する³¹⁾。ここでは、抗がん薬のメトロノーム治療や正電荷リポソームによる腫瘍血管障害作用

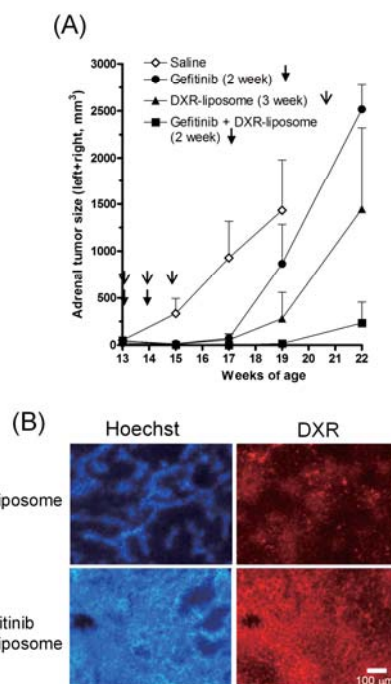


図 5 副腎腫瘍発症マウスに対するドキシソルピシン (DXR) 封入リポソームとゲフィチニブの抗腫瘍効果 (A) および腫瘍血管 (Hoechst) と DXR リポソーム投与 24 時間後の腫瘍内分布 (B)

での透過性変化について紹介する。

細胞毒性型の抗がん薬は薬効量と副作用量が近接しており、許容できない副作用がでない最大量 (最大耐用量、MTD) で投与された場合休薬期間を必要とする。メトロノーム治療は、MTD より少ない抗がん薬を一定の頻度でメトロノームのように定期的に継続して投与する方法であり、腫瘍細胞より血管内皮細胞に作用して血管新生抑制に働くと考えられている³²⁾。また、正電荷脂質を添加したりポソームは腫瘍新生血管に選択的な分布を示し、パクリタキセルやオキサリプラチンを封入した正電荷リポソームは腫瘍血管を障害して抗腫瘍効果を示す^{33, 34)}。このような腫瘍新生血管を障害する治療を用いると、併用する薬物や微粒子の移行性が増大する可能性がある。一例として、シクロホスファミドのメトロノーム治療の併用では、ドキシソルピシン封入リポソームは低用量であっても相乗的に腫瘍成長の抑制を示した³⁵⁾。また、正電荷リポソームでは血管内皮細胞の倍加時間に相当する一定間隔で繰り返し投与することで新生血管を障害するとされ、オキサリプラチン封入正電荷リポソームを繰り返し投与すると、それ以降に投与したりポソームの集積性が増大した³⁶⁾。血管の正常化効果では血管透過性は低下するとされており、血管透過性の上昇が認められたこれらの結果は、血管の正常化とは異なる機構の可能性を示した。また、どちらの場合も投与間隔が効果の発揮

に重要であることから、最適な投与間隔設定を行うことで微粒子キャリアの送達性をより高めることができ、治療効果の向上が期待される。

5.2.4 血管壁細胞の一過的剥離

微粒子の血管からの漏出は内皮細胞間隙の大きさに依存するが、近年、血管構築性の中でもペリサイトの被覆が微粒子の漏出性に影響することが明らかとなった³⁷⁾。血管は内層を一層に覆う内皮細胞と、その周囲を覆う壁細胞（血管平滑筋細胞と末梢ではペリサイト）からなり、壁細胞が裏打ちすることにより血管は構造的に安定化している。膵臓癌やびまん性の胃癌などの難治性腫瘍ではペリサイト被覆の強い血管構築性を示し、微粒子を用いた化学療法が奏功しない。このような腫瘍に対して Transforming growth factor (TGF)- β I 型受容体阻害薬 (LY-364947) を併用すると、ドキソルビシン封入高分子ミセルおよびリポソームの腫瘍集積性を向上させ、治療効果を増大させた³⁷⁾。低分子のドキソルビシンでは集積量に変化がないので、一過的なペリサイトの剥離が微粒子の血管透過性を亢進したことが示唆された。

5.2.5 TGF- β 阻害薬 A-83-01 の併用

TGF- β I 型受容体阻害薬である A-83-01³⁸⁾ は、*in vitro* で TGF- β I 型受容体キナーゼ (ALK-5) に対して $IC_{50} = 12$ nM の TGF- β シグナル阻害活性を有し、前出の LY-364947 ($IC_{50} = 59$ nM) に比べて約 5 倍高い阻害活性を有する。しかし、*in vivo* での腫瘍における効果、特に血管に対する作用はこれまで評価されていなかった。我々は、A-83-01 とドキソルビシン封入リポソームを併用したときの腫瘍集積性を評価した。

A-83-01 併用によりドキソルビシン封入リポソームの腫瘍集積性は約 1.7 倍増加することが明らかとなった³⁹⁾。この作用を検討するためにダイナミック造影核磁気共鳴画像 (DCE-MRI) による血管透過性の評価を行った。DCE-MRI 法は血管新生阻害薬の評価に用いられおり、MRI 造影剤 (Gd) を投与しながら腫瘍の MR 画像を取得し、その画像強度変化を解析することにより、腫瘍血

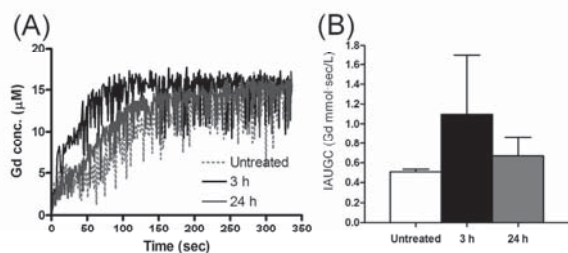


図6 リポソーム化造影剤を用いた DCE-MRI による A-83-01 の血管透過性評価
腫瘍内造影剤濃度変化 (A) および造影剤濃度-時間曲線下面積 (IAUGC) (B)

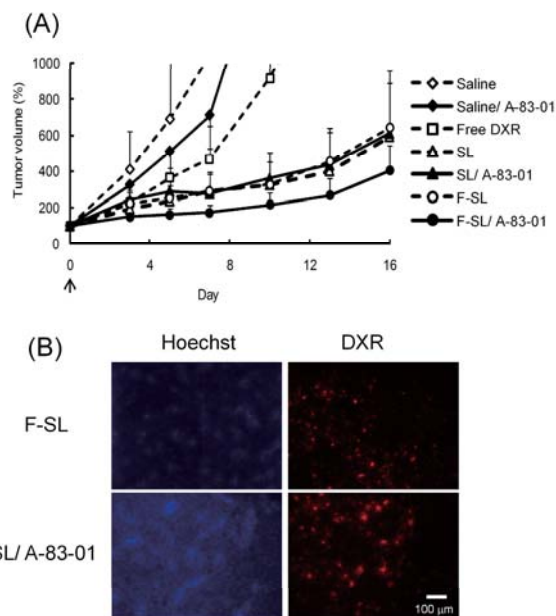


図7 A-83-01 と DXR 封入リポソームの同時投与による抗腫瘍効果 (A) と腫瘍血流 (Hoechst) および DXR 封入リポソーム投与 24 時間後の集積性 (B)

略称は図3参照

管の透過性変化を非侵襲的に調べることができる。ここでは微粒子キャリアの血管透過性を検討するために、リポソーム化 MRI 造影剤を用いた⁴⁰⁾。腫瘍内造影剤濃度は A-83-01 投与 3 時間後に増大し、24 時間後では未投与群と同程度まで低下しており、A-83-01 は一過的に腫瘍血管透過性を亢進することが明らかとなった (図 6A、B)。また、MRI 拡散強調画像では A-83-01 投与によって腫瘍内の水の見かけの拡散係数が低下しており、細胞外液が回収されて腫瘍間質圧が低下した結果リポソームの腫瘍集積性が増加したと考えられた⁴⁰⁾。

A-83-01 の併用によって、葉酸修飾ドキソルビシン封入リポソームの抗腫瘍効果は増強された (図 7 A)。葉酸修飾リポソームの腫瘍分布は、摘出直前に投与した Hoechst33342 で描出される血管の周辺に存在し、A-83-01 を併用することにより腫瘍への分布量が増大していた (図 7B)。よって腫瘍への集積の増加ががん細胞の特異的な取り込みを増加させたと考えられる。さらに、ドキソルビシン封入リポソームでは、安定に内封されたドキソルビシンの放出が遅いため、十分な薬効を示さないことも問題となっている⁴¹⁾。薬物キャリアの送達性を向上させる腫瘍微小環境変化を適用すると共に、キャリアに対して指向性、薬物放出性などを付与することによって、より効果的ながん化学療法が達せられると考えられる。

6. おわりに

がん化学療法において、EPR 効果による腫瘍集積性を利用した高分子・微粒子キャリアの応用は欠かすことができない。さらに、このような微粒子キャリアは、抗

がん薬のデリバリーのみならず、遺伝子送達やイメージングに応用されている。腫瘍微小環境の不均一性を理解し、非侵襲的なイメージングによって、個々の微小環境に適した治療法を計画することが、微粒子キャリアによるがん治療効果の改善につながることを期待する。

参考文献

- 1) Maeda, H., Wu, J., Sawa, T., Matsumura, Y., Hori, K., *J. Control. Release*, **65**, 271-284 (2000).
- 2) Matsumura, Y., Maeda, H., *Cancer Res.*, **46**, 6387-6392 (1986).
- 3) Noguchi, Y., Wu, J., Duncan, R., Strohm, J., Ulbrich, K., Akaike, T., Maeda, H., *Jpn. J. Cancer Res.*, **89**, 307-314 (1998).
- 4) Matsumura, Y., Kataoka, K., *Cancer Sci.*, **100**, 572-579 (2009).
- 5) Fan, T., Takayama, K., Hattori, Y., Maitani, Y., *Pharm. Res.*, **21**, 1692-1697 (2004).
- 6) Junping, W., Takayama, K., Nagai, T., Maitani, Y., *Int. J. Pharm.*, **251**, 13-21 (2003).
- 7) Wang, J., Maitani, Y., Takayama, K., *J. Pharm. Sci.*, **91**, 1128-1134 (2002).
- 8) Yamada, A., Taniguchi, Y., Kawano, K., Honda, T., Hattori, Y., Maitani, Y., *Clin. Cancer Res.*, **14**, 8161-8168 (2008).
- 9) Gabizon, A., Shmeeda, H., Barenholz, Y., *Clin. Pharmacokinet.*, **42**, 419-436 (2003).
- 10) Watanabe, M., Kawano, K., Yokoyama, M., Opanasopit, P., Okano, T., Maitani, Y., *Int. J. Pharm.*, **308**, 183-189 (2006).
- 11) Kawano, K., Watanabe, M., Yamamoto, T., Yokoyama, M., Opanasopit, P., Okano, T., Maitani, Y., *J. Control. Release*, **112**, 329-332 (2006).
- 12) Seymour, L. W., Ferry, D. R., Anderson, D., Hesslewood, S., Julian, P. J., Poyner, R., Doran, J., Young, A. M., Burtles, S., Kerr, D. J., *J. Clin. Oncol.*, **20**, 1668-1676 (2002).
- 13) Maitani, Y., Kawano, K., Yamada, K., Nagai, T., Takayama, K., *J. Control. Release*, **75**, 381-389 (2001).
- 14) Kawano, K., Takayama, K., Nagai, T., Maitani, Y., *Int. J. Pharm.*, **252**, 73-79 (2003).
- 15) Kamen, B. A., Wang, M. T., Streckfuss, A. J., Peryea, X., Anderson, R. G., *J. Biol. Chem.*, **263**, 13602-13609 (1988).
- 16) Leamon, C. P., Low, P. S., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **88**, 5572-5576 (1991).
- 17) Shiokawa, T., Hattori, Y., Kawano, K., Ohguchi, Y., Kawakami, H., Toma, K., Maitani, Y., *Clin. Cancer Res.*, **11**, 2018-2025 (2005).
- 18) Folkman, J., *N. Engl. J. Med.*, **285**, 1182-1186 (1971).
- 19) Jain, R. K., *Science*, **307**, 58-62 (2005).
- 20) Hobbs, S. K., Monsky, W. L., Yuan, F., Roberts, W. G., Griffith, L., Torchilin, V. P., Jain, R. K., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **95**, 4607-4612 (1998).
- 21) Ishida, O., Maruyama, K., Sasaki, K., Iwatsuru, M., *Int. J. Pharm.*, **190**, 49-56 (1999).
- 22) Hori, K., Suzuki, M., Tanda, S., Saito, S., Shinozaki, M., Zhang, Q. H., *Jpn. J. Cancer Res.*, **82**, 1309-1316 (1991).
- 23) Suzuki, M., Hori, K., Abe, I., Saito, S., Sato, H., *J. Natl. Cancer Inst.*, **67**, 663-669 (1981).
- 24) Maeda, H., Sawa, T., Konno, T., *J. Control. Release*, **74**, 47-61 (2001).
- 25) Seki, T., Fang, J., Maeda, H., *Cancer Sci.*, **100**, 2426-2430 (2009).
- 26) Frederiksen, L. J., Sullivan, R., Maxwell, L. R., Macdonald-Goodfellow, S. K., Adams, M. A., Bennett, B. M., Siemens, D. R., Graham, C. H., *Clin. Cancer Res.*, **13**, 2199-2206 (2007).
- 27) Bouzin, C., Feron, O., *Drug Resist. Updat.*, **10**, 109-120 (2007).
- 28) Eikenes, L., Bruland, O. S., Brekken, C., de Lange Davies, C., *Cancer Res.*, **64**, 4768-4773 (2004).
- 29) Eikenes, L., Tari, M., Tufto, I., Bruland, O. S., de Lange Davies, C., *Br. J. Cancer*, **93**, 81-88 (2005).
- 30) Ma, J., Waxman, D. J., *Mol. Cancer Ther.*, **7**, 3670-3684 (2008).
- 31) Ogawara, K., Un, K., Minato, K., Tanaka, K., Higaki, K., Kimura, T., *Int. J. Pharm.*, **359**, 234-240 (2008).
- 32) Browder, T., Butterfield, C. E., Kraling, B. M., Shi, B., Marshall, B., O'Reilly, M. S., Folkman, J., *Cancer Res.*, **60**, 1878-1886 (2000).
- 33) Strieth, S., Eichhorn, M. E., Sauer, B., Schulze, B., Teifel, M., Michaelis, U., Dellian, M., *Int. J. Cancer*, **110**, 117-124 (2004).
- 34) Abu-Lila, A., Suzuki, T., Doi, Y., Ishida, T., Kiwada, H., *J. Control. Release*, **134**, 18-25 (2009).
- 35) Ishida, T., Shiraga, E., Kiwada, H., *J. Control. Release*, **134**, 194-200 (2008).
- 36) Abu Lila, A. S., Doi, Y., Nakamura, K., Ishida, T., Kiwada, H., *J. Control. Release*, **142**, 167-173 (2010).
- 37) Kano, M. R., Bae, Y., Iwata, C., Morishita, Y., Yashiro, M., Oka, M., Fujii, T., Komuro, A., Kiyono, K., Kaminishi, M., Hirakawa, K., Ouchi, Y., Nishiyama, N., Kataoka, K., Miyazono, K., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **104**, 3460-3465 (2007).
- 38) Tojo, M., Hamashima, Y., Hanyu, A., Kajimoto, T., Saitoh, M., Miyazono, K., Node, M., Imamura, T., *Cancer Sci.*, **96**, 791-800 (2005).

- 39) Taniguchi, Y., Kawano, K., Minowa, T., Sugino, T., Shimojo, Y., Maitani, Y., *Cancer Sci.*, **101**, 2207-2213 (2010).
- 40) Minowa, T., Kawano, K., Kuribayashi, H., Shiraishi, K., Sugino, T., Hattori, Y., Yokoyama, M., Maitani, Y., *Br. J. Cancer*, **101**, 1884-1890 (2009).
- 41) Tsukioka, Y., Matsumura, Y., Hamaguchi, T., Koike, H., Moriyasu, F., Kakizoe, T., *Jpn. J. Cancer Res.*, **93**, 1145-1153 (2002).

Nanocarrier systems for antitumor drug delivery

Kumi KAWANO

Fine Drug Targeting Research Laboratory, Institute of Medicinal Chemistry, Hoshi University

Nanocarrier drug delivery systems are accumulated in tumor tissue by the enhanced permeability and retention (EPR) effect. Many nanocarrier systems improve the therapeutic efficacy and reduce adverse effects of antitumor drugs. For the more selective drug delivery to tumor site, drug carriers are modified with tumor selective ligand, like folic acid.

EPR effect relies on the unique pathophysiological characteristics of tumor microenvironment, such as extensive angiogenesis, defective vascular architecture and impaired lymphatic drainage. The heterogeneity of tumor microenvironment is obstacles for efficacious nanocarrier drug delivery. For the augmentation of EPR effect, several approaches were applied in experimental and clinical settings. One of them is an application of transforming growth factor (TGF)- β type I receptor inhibitor. Co-administration of TGF- β type I receptor inhibitor improved the antitumor effect of nanocarrier by increasing the accumulation in tumor tissue. Overcoming the microenvironmental obstacles will improve the antitumor effect of nanocarrier system by enhancing the EPR effect.